

## MEDICINA AL DIA

### OXIDO NITRICO Y SU RELACION CON LAS ENFERMEDADES DEL COLAGENO

Dra. Marianela Castillo De Ariza

Jefe del Servicio de Reumatología, Clínica Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, Republica Dominicana

#### Resumen

Se revisa el papel que juega la elevación del Oxido Nitrico (ON) en diversas enfermedades del colágeno. Se puntualiza su importancia como indicador de la actividad renal en la nefritis lúpica. Se exponen los diferentes criterios relacionados a la elevación del ON en la artritis, significando la falta de consenso al respecto y se concluye que elevaciones importantes del ON necesariamente deben ser dañinas a las articulaciones. Se especula sobre las posibles implicaciones terapéuticas en las diferentes patologías.

Oxido nítrico

colagenosis

nefritis lúpica

daño articular

#### Abstract

A review was conducted on the role played by elevation of the nitric oxide (NO) in several collagen's diseases. Its importance is highlighted as an indicator of the renal activity in the nephritis due to lupus. The different points of view related to the elevation of the NO in arthritis are exposed, pointing out the absence of consensus to that respect and it is determined that important elevations of NO necessarily must be harmful to the articulations in the diverse pathologies.

Nitric oxide

collagen's diseases

lupus nephritis

articular damage

El Oxido Nítrico (ON), es un radical volátil producido por muchas células del organismo. Se origina a partir de la L-Arginina por la acción

catalizadora de enzimas denominadas Sintetas.<sup>1</sup>  
Se conocen tres sintetas:  
ONS<sub>1</sub>, ONS<sub>2</sub> y ONS<sub>3</sub>.

Se piensa que el ON es esencial y beneficioso como mediador tisular de muchas funciones celulares en el organismo y posee efectos biológicos en el tono vasomotor, originando vasodilatación.

Es también un neurotransmisor y participa en la defensa del organismo, en la homeostasis de los líquidos y altera la agregación plaquetaria.

Entre las sintetetasas la ONS<sub>1</sub> tipo I, es de origen neural, la ONS<sub>2</sub> tipo III es de origen endotelial; ambos requieren de concentración alta de calcio y son beneficiosas, tanto al sistema cardiovascular como neural.

En cambio la ONS<sub>2</sub> tipo II, requiere de citoxinas para su activación, por lo que se le llama inductible y se expresa ONS<sub>i</sub>; esta última puede alterar profundamente el metabolismo celular<sup>2</sup> sobre todo, cuando la estimulación es excesiva, produciéndose grandes cantidades de ON.

Por ejemplo, en shock séptico, el exceso de ON produce una gran vasodilatación que conlleva al estado de shock.

Tanto en la artritis reumatoide<sup>1-5</sup>, como en la nefritis lúpica<sup>6-8</sup> se han detectado cantidades elevadas de ON.

La fuente de producción del ON en pacientes con artritis y/o osteoartritis, son los condrocitos, los que espontáneamente lo sobreproducen.<sup>9</sup>

Según otros investigadores<sup>4</sup>, los macrófagos activadores de la sinovia y los fibroblastos, también producen ONS<sub>i</sub>.

Los niveles elevados de ON, contribuyen al daño tisular al inhibir la síntesis de colágeno y proteoglicano, sustancias estas esenciales para la síntesis de la matriz del cartilago.

El ONS<sub>i</sub> además estimula la producción de metaloproteinasa, enzima que produce destrucción del cartilago.<sup>4</sup>

El aumento del ONS<sub>i</sub> ocurre principalmente cuando la sinovia se encuentra inflamada; en tales circunstancias hay liberación de citoxinas, la que a su vez inducen la producción de más ON y de prostaglandinas.<sup>5</sup>

La mayoría de los investigadores han reportado cantidades muy elevadas de ON en sinovia de pacientes con artritis, relacionándolas al daño articular.<sup>2-5</sup>

Otros indican que el ON podría actuar como un regulador del IL-1B y por ende ser beneficioso. Bien es sabido que esta citoxina ejerce un efecto dañino sobre el cartilago articular, promoviendo la elevación de metaloproteinasa, enzima destructora

del cartilago. Según estos autores, el ON regulariza IL-1B y reduciría la producción de prostaglandina (PE<sub>2</sub>), de esta forma el ON sería beneficioso.<sup>10</sup>

En experimentos con animales, también se han reportado resultados contradictorios.

Mientras unos señalan un incremento de PE<sub>2</sub> inducido por el ON, otros señalan una disminución en la producción de Prostaglandina.

Más recientemente otros autores pudieron mostrar en animales de experimentación, la acción dañina del ON a nivel articular, es decir, que el papel del ON en la artritis, espera por estudios más profundos.

Se piensa que tal vez pequeñas cantidades de ON puedan ser beneficiosas; en cambio, la sobreproducción encontrada en la artritis, tendría necesariamente que ser dañina a la articulación, promoviendo la destrucción articular.

El papel que juega el ON en la nefritis lúpica parece estar mejor definido.

Tanto en humanos como en animales de experimentación, se ha reportado incrementos del ON, el cual está directamente relacionado a la actividad lúpica renal.<sup>7-8,12</sup>

En un estudio en ratas NZB7W, MRL e IPR, se pudo reducir el progreso de la lesión renal mediante la inhibición de ON, a la vez que se observó una disminución de la proteinuria y la artritis coexistentes.<sup>10</sup>

En pacientes con nefritis lúpica, la elevación del ON induce la apoptosis y como consecuencia de esta a la muerte del glomerulo, esto se correlaciona con glomerulos que expresan el p53 y el gen oncogénico Bcl<sub>2</sub>.

En ratas que padecen de lupus, el desarrollo de nefritis lúpica fue suprimido cuando el ON fue inhibido, aunque una vez estabilizada la enfermedad, dicha inhibición no modificó la lesión establecida.<sup>13</sup>

La fuente de producción del ON en la nefritis lúpica es el epitelio activado glomerular, así como el mesangio y el endotelio de los vasos de los glomerulos inflamados.

La marcada elevación del ON en nefritis lúpica, es un indicador de la actividad lúpica a nivel renal y podría servir de monitor de la actividad lúpica renal.

Además del riñón, el pulmón ha recibido la atención en cuanto a la producción de ON en pacientes con lupus.

Cantidades aumentadas de ON fueron

detectadas en la espiración del aire en pacientes lúpicos y este se correlacionó directamente con la actividad de la enfermedad.<sup>15</sup>

En biopsia de piel obtenida de pacientes con lupus, previamente sometidos a irradiación, se pudo detectar la presencia de ONS. Esta experiencia también ocurrió en la variedad sistémica de la enfermedad.<sup>14</sup>

En la enfermedad inflamatoria intestinal, se ha detectado elevación del ON, localizado en el segmento de intestino inflamado.

Se considera que el ON es esencial para la actividad ósea, como reguladora del desarrollo de los osteoblastos,<sup>10</sup> no obstante, en procesos inflamatorios donde se liberan grandes cantidades de citoxinas, esta acción beneficiosa quedaría anulada, contribuyendo a la reabsorción ósea.<sup>16-17</sup>

De manera que por todo lo expuesto, podemos vislumbrar en un futuro cercano, la elaboración de medicamentos dirigidos a controlar los niveles de ON u ONS, en determinadas entidades patológicas.

Todos estos conocimientos, sin duda tendrán implicaciones terapéuticas y en un futuro no lejano tendremos medicamentos que inhiban la producción del ON, o que la estimulen, según la acción deseada.

## REFERENCIAS

- 1.- Stichtenoh D O, Frolich J C. Nitric oxide and inflammatory joint disease. *Br J Rheumatol* 1998; 37(3): 246-57
- 2.- Clancy R M, Abramson S B. Nitric oxide: A novel mediator of inflammation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 210: 93-101
- 3.- Clair E W. Nitric oxide: Friend or foe in arthritis. *Journal of Rheumatol* 1998; 25: 1451-53
- 4.- Grabowsky P S, Wright P K, Vanthof R J, Helfrich M H, Oshima H, Ralston S H. Immunolocalization of inducible nitric oxide in the synovial membrane of rheumatoid and osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1997;6: 651-55
- 5.- McInns I B, Leung B P, Field M, et al. Production of nitric oxide in the synovial membrane of rheumatoid and osteoarthritis patients. *J Exp Med* 1996; 1519-24
- 6.- Belmont H M, Levartovsky D, Goel A, Amin A, Giorno R, Rediske J, Skovron M L, Abramson S B. Increased nitric oxide production accompanied by the up regulation of inducible nitric oxide synthetase in vascular endothelium from patients with systemic lupus erythemathosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1910-16
- 7.- Furusu A, Miyazaki M, Abe K, Tsukazaki S, Shiohita K, Sadaki O, Myyazaki K, Ozono Y, Koji T, Harada T, Sakai H, Khuno S. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthetase in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998; 53: 1760-8
- 8.- Wang J S, Tseng H H, Shih D F, Jou H S, Ger L P. Expression of inducible nitric oxide synthetase and apoptosis in human lupus nephritis. *Nephron* 1997; 77: 404-11
- 9.- Savill J, Mooney A, Jughes J. Apoptosis and renal scarring. *Kidney International* 1996; 49: 14-17
- 10.- Henrotin Y E, Zheng S X, Deby G P, Labasse A H, Crieleard J M, Reginster J Y. Nitric oxide downregulates interleukin 1B (IL-1B) stimulated IL-6, IL-8 and prostaglandin E<sub>2</sub> production by human chondrocytes. *The J of Rheumatol* 1998; 25: 1595-1601
- 11.- Salvemini D, Misko T P, Masferrer J L, Seibert K, Currie M G, Needlema P. Nitric oxide activated cyclooxygenase enzymes. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1993; 90: 740-44
- 12.- Oates J S, Ruiz P, Alexander A, Pippen A M, Gilkeson G S. Effect of late modulation of nitric oxide production on murine lupus. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 83: 86-92
- 13.- Yang C W, Tu C C, Ko Y C, Huang C C. Aminoguanidine reduces glomerular inducible nitric oxide synthetase (iNOS) and transforming growth factor-beta 1 (TGF-Beta) mRNA expression and diminished glomerulosclerosis in NZB/WFL mice. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 258-64
- 14.- Kuhn A, Fehsel K, Lehman P, Krutmann J, Ruzicka T, Kolb B V. Aberrant timing in epidermal expression of inducible nitric oxide synthetase after ultraviolet irradiation in cutaneous lupus erythemathosus. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 49-53
- 15.- Rolla G, Brussino L, Bertero M T, Colagrande P, Converso M, Bucca C, Polizzi S, Caligaris C F. Increased nitric oxide in exhaled air of patients with systemic lupus erythemathosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 1066-71
- 16.- Ralston S H. Nitric oxide and bone, What a gas. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 831-38
- 17.- Deznal P, Hein G. Inflammation and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Pathogenic viewpoints and therapeutic possibilities. *Med Klin* 1997; 92: 607-14